Aus der Universitätsfrauenklinik Basel
Direktor Prof. Dr. Th. Koller
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. J. Berger,
stellvertretendem Direktor

Die Bedeutung des Praediabetes für die Geburtshilfe

Kasuistischer Beitrag aus dem Krankengut
des Frauenspitals Basel 1945–1964

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

Vorgelegt von
BEZALEL ALIK PERETZ
Haifa (Israel)

1966

Basel 1967
Schwabe & Co.

Aus der Universitätsfrauenklinik Basel
Direktor Prof. Dr. Th. Koller
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. J. Berger,
stellvertretendem Direktor

Die Bedeutung des Praediabetes für die Geburtshilfe

Kasuistischer Beitrag aus dem Krankengut
des Frauenspitals Basel 1945–1964

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

Vorgelegt von
BEZALEL ALIK PERETZ
Haifa (Israel)

Basel 1967
Schwabe & Co.

Von der Medizinischen Fakultät der Universtät Basel genehmigt
auf Antrag von Professor Dr. J. Berger
Tag der Promotion: 29. November 1966

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

© 1967 by Schwabe & Co · Basel
Printed in Switzerland

MEINER FAMILIE

MIT

LIEBE GEWIDMET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546021_0162

1. Einleitung

a) Ziel der Arbeit

Der Praediabetes ist im Gegensatz zum manifesten Diabetes mellitus (D. m.) ein relativ neues und unerforschtes Gebiet. Ziel dieser Arbeit ist, dem Geburtshelfer die Problematik des Praediabetes näher zu bringen. Die praktischen Erfahrungen, die in den Jahren 1945–1964 auf diesem Gebiet am Frauenspital Basel gesammelt wurden, sowie Diagnostik, Therapie und Gefahren für das Kind sollen in der vorliegenden Arbeit besprochen werden.

b) Diabetes mellitus

Bis 1882 wurden nur 12 Fälle von Schwangerschaft bei Diabetikerinnen beschrieben. Die Ärzte des 19. Jahrhunderts hielten die diabeteskranken Frauen für unfruchtbar. Diese allgemein verbreitete Ansicht wurde erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts allmählich aufgegeben. Allein durch diätetische Behandlung war es VON NOORDEN um 1910 gelungen, in mehreren Fällen eine Schwangerschaft zu erzielen. Bei 9 von 240 jungen Frauen, die nach seiner Methode behandelt wurden und die bisher nicht schwanger werden konnten, trat eine Gravidität ein; von diesen Fällen kamen 6 zu einer normalen Geburt am Termin, was für die damalige Zeit einen großen Fortschritt bedeutete [2, 5]. Möglicherweise dürfte es sich bei diesen erfolgreichen Fällen um eine leichte Form von manifestem Diabetes gehandelt haben. Eine Bedeutung in der Geburtshilfe bekam der D. m. erst mit der Entdeckung der Insulintherapie im Jahre 1921. Ein anschauliches Bild von den Verhältnissen, wie sie am Ende der «Präinsulin-Ära» geherrscht haben, gibt eine Arbeit von CLAVERO NUNEZ (1962) [1]. Es wird darin gezeigt, wie der «habituelle Fruchttod» bei diabetischen Müttern durch die damals eingeführte Behandlung mit Insulin von 90% auf 17% zurücksank.

Je besser die D. m.-Therapie wurde, um so wichtiger wurde sie für die Geburtshilfe. Der erste Schritt war die Behandlung der primären Sterilität. Der Prozentsatz der konzipierenden Frauen stieg mit der neuen Medikation innert einigen Jahren auf 1–2% und bald auf 5–15% [2, 3]. Die Infertilität ging mit den Jahren immer mehr zurück.

Was den Verlauf der Schwangerschaft und Geburt betrifft, ist die schwangere Diabetikerin im Vergleich zur gesunden Frau auch heute noch sehr benachteiligt.

Ein ebenso wichtiges Problem, das gelöst werden konnte, war die hohe mütterliche Letalität. Noch zu Beginn des 20. Jahrhunderts betrug die Sterblichkeit der diabetischen Mütter zwischen 45% und 55%. Diese kamen meist kurz nach der Geburt an einem Coma diabeticum ad exitum [2]. Die gezielte

Behandlung mit Insulin setzte die mütterliche Mortalität auf 9,3% (1933) und 3,4% (1935) herab [10]. Heute sind die Ergebnisse besser. Im Frauenspital Basel gab es in den letzten 20 Jahren (1945–1964) einen Todesfall unter 61 Patientinnen mit D. m. Der Tod der Patientin war jedoch nicht direkt durch D. m. verursacht, sondern ging auf ein kombiniertes, chronisches Nierenleiden zurück.

Tabelle I

Diabetes- und Praediabetesfälle im Frauenspital Basel 1945–1964

Total Geburten	Total D. m.	Davon Praediabetesfälle	Mütterliche Todesfälle	Mütterliche Todesfälle in %
74 000	61	15	1	1,64

Nach ENGELHARDT [5] sank der Prozentsatz der mütterlichen Mortalität von 50% auf 0,4%. Der Rückgang wird auch in der Arbeit von PEEL [6] illustriert.

Tabelle II

Mütterliche Mortalität bei Diabetes mellitus nach PEEL [6]

Jahre	vor 1941	1941–1948	1949–1952	1953–1961
Mütterliche Mortalität in %	2,4	1,4	1	0

Während die Medizin in den letzten Jahrzehnten bei der Behandlung der diabetesbedingten Unfruchtbarkeit und Sterblichkeit Erfolge zeitigte, konnten dennoch nicht alle Schwierigkeiten in der Geburtshilfe beseitigt werden. Immerhin ist es heute möglich, bei frühzeitiger Diagnose Gefahren auszuschalten.

c) Praediabetes: Nomenklatur und Definition (Allgemeines)

Im Gegensatz zum manifesten D. m., der immer behandelt, aber nie geheilt wird, kann man bei der Erfassung des praediabetischen Stadiums prophylaktische Maßnahmen ergreifen, die in vielen Fällen zur Heilung oder zur Verdrängung des manifesten Diabetes führen. Eine präventive Therapie kann man nur dann betreiben, wenn die Diagnose des Praediabetes gestellt wird. Um die Diagnose zu ermöglichen, müssen wir zuerst versuchen, den Praediabetes zu definieren.

Wegen Meinungsverschiedenheiten läßt sich eine Definition nicht ohne weiteres aufstellen. Auf Grund eines Vorschlags der *World Health Organisation* (WHO) 1965 soll auf Tabelle III ein Vergleich der verschiedenen Ansichten und Termini zusammengestellt werden.

Tabelle III

1900–1965	Potentieller Diabetes	Schwangerschafts-Diabetes	Chemischer Diabetes	Klinischer Diabetes
	Prädiabetische Phase	1. Diabetisatio praecox		
	Genuiner Diabetes, präexistenter Diabetes	2. Diabetisatio intermedia 3. Diabetisatio tarda		
	Transit-Diabetes			
	Vordiabetische Funktionsstörung			
WHO–1965	*Praediabetes*	*Latenter Diabetes*	*Asymptomatischer Diabetes*	*Manifester Diabetes*
Befunde	GTT* normal CGTT** normal TT*** normal	GTT normal CGTT path. TT normal	GTT path.	Hyperglykämie Glykosurie

* = Glukosetoleranz-Test
** = Cortison-Glukose-Toleranz-Test
*** = intravenöser Tolbutamin-Test

Bis 1965 hat man wohl ein Vorstadium des D. m. angenommen, Klarheit über die Definition bestand jedoch keine, und so gingen die Meinungen auseinander.

Für Crampton [7] war z. B. Praediabetes jene Störung des Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsels, die nur während Stressperioden sichtbar wurde. Diese Auffassung gilt heutzutage eher für den latenten Diabetes.

Nach Roszkowski [8] und Horky [9] wurde bei Patienten ohne Störung des Kohlenhydratstoffwechsels Praediabetes retrospektiv angenommen, wenn sich in einem späteren Zeitpunkt ein D. m. nachweisen ließ.

Für Kyle [10] ist ein Praediabetes die Zeitspanne zwischen Geburt und späterer Diagnostik der Zuckerkrankheit.

Pfeiffer und Ziegler [11] fassen ihre Ansicht über den Praediabetes wie folgt zusammen: «Mit Status praediabeticus bezeichnen wir den Zustand eines Menschen, der infolge starker erblicher Belastung zu irgendeinem Zeitpunkt seines Lebens die Manifestation der Zuckerkrankheit erleben muß, der jedoch noch keine sichere Störung des Kohlenhydratstoffwechsels zeigt.»

Mir [40] suchte eine Ordnung nach verwandtschaftlichen Zusammenhängen. Nach seiner Formulierung ist Praediabetes ein «Syndrom, das sich aus verschiedenen Komponenten zusammensetzt,» nämlich:

a) *Genetische Komponente:* Vererbung des Diabetes oder einer Fettleibigkeit von mütterlicher oder väterlicher Seite.

b) *Mütterliche Komponenten:* 1. Geburtshilfliche: wiederholte Aborte, Frühgeburten, Toxämien. 2. Metabolische: Störungen im Zucker- und Fetthaushalt. 3. Endokrine: Hyperpituitarismus, Hypercorticismus und Störungen im Inselapparat.

c) *Fetale Komponente:* Wiederholte Riesenkinder, perinatale Mortalität, Frühgeburten, Embryopathien usw.

Da es sich hier um ein Syndrom und nicht um ein Stadium handelt, scheint uns diese Übersicht in der Geburtshilfe wenig brauchbar zu sein.

Zusammenfassend kann man sagen, daß der Praediabetes ein Zustand ist, der bei einem genetisch prädisponierten Individuum besteht, bevor kleine Abweichungen von der Norm sich im Standard-Glukose-Toleranz-Test entwickelt haben. Treten solche Abnormitäten auf, dann ist die Phase des Praediabetes beendet und es beginnt der latente D. m.

d) Praediabetes in der Geburtshilfe

Lloveras [12] will den Begriff des Praediabetes in Schwangerschaftsfällen nur in einem engen Bereich gelten lassen und spricht deshalb von «Regulationsstörungen des Kohlenhydrat-Stoffwechsels in einem noch reversiblen Grade». Er vermutet, daß Praediabetes in der Gravidität mehr ein Nebennierenrinden-Diabetes ist. Diese Annahme stützt er: 1. auf den somatischen Typ der Frauen, 2. auf ihre geringe Neigung zur Acidose, 3, auf die Erkrankung des Fetus. Die Störung sei in der übermäßigen Aktivität von Hypophyse und Nebenniere zu suchen. Auch für Clavero Nunez [13] ist Praediabetes eine Hypophysenerkrankung.

Solomons [14] spricht von einer «prädiabetischen Phase», wenn in der Schwangerschaft Komplikationen auftreten, die typisch sind für D. m., sich aber noch nicht in einer Kohlenhydratstoffwechselstörung manifestieren.

Beim prädiabetischen Zustand der Frau ist jede Gravidität als Schrittmacher des manifesten Diabetes anzusehen [15]. Deshalb ist es für den Geburtshelfer besonders wichtig, daß er *rechtzeitig* die verminderte Fähigkeit des Organismus, die Kohlenhydrate zu metabolisieren, erfaßt [17, 33].

Noch anders teilt Botella Llusia [18] ein. Er unterscheidet zwei pathogenetisch verschiedene Krankheiten: 1. Einen genuinen präexistenten Diabetes, der früh auftritt, sich selten in der Schwangerschaft manifestiert, Hyperglykämie bei der Mutter und Hypoglykämie mit Riesenwuchs beim Kind zeigt. *Prognose:* Für die Mutter schlecht, für das Kind mäßig. – 2. Einen hypophysären Spätdiabetes, der sich selten mit Riesenwuchs des Kindes, oft mit Normoglykämie in der Schwangerschaft und häufig mit Aborten und Frühgeburten bemerkbar macht. *Prognose:* Für die Mutter gut, für das Kind schlecht.

Da meistens der prädiabetische Zustand gerade während der Schwanger-

schaft in den latenten Diabetes übergeht, ist es für den Geburtshelfer besonders wichtig, die Begriffe «Praediabetes» und «latenter Diabetes» klar auseinanderzuhalten. Leider ist dies in der Literatur noch nicht der Fall. Lopez Fernandez [24] spricht von Praediabetes, meint jedoch den latenten Diabetes, der während der Schwangerschaft auftritt. Er bezeichnet den eigentlichen latenten Diabetes, der sich im ersten Schwangerschaftstrimester erkennen läßt, als «Diabetes praecox» [19], im zweiten Drittel als «Diabetisatio intermedia» und im dritten Trimenon als «Diabetisatio tarda».

Komorski [20] nennt den Diabetes, der während der Schwangerschaft auftritt und post partum verschwindet, «Transit-Diabetes» oder «vordiabetische Funktionsstörung».

Die Vielfalt der Ansichten und Gesichtspunkte wurde 1965 durch die Weltgesundheitsorganisation zusammengestellt und bereinigt. So wird heute von einem Praediabetes gesprochen: 1. beim eineiigen Zwilling eines Diabetikers, 2. wenn beide Eltern diabetisch sind, 3. bei familiärer Belastung (Elternteil oder Geschwister diabetisch), 4. bei Müttern von makrosomen Kindern, 5. bei Frauen mit einer Totgeburt-Anamnese.

Entsprechend unserer Annahme, daß die verschiedenen Arten von D. m. nichts anderes sind, als verschiedene Verlaufsstadien der gleichen Krankheit, beschränken wir den Begriff «Praediabetes» auf die Zeitspanne von der Konzeption bis zur diagnostischen Sicherung eines Diabetes.

Von «latentem Diabetes» sprechen wir, wenn der Cortison-Glukose-Toleranz-Test (CGTT) pathologisch ist, oder wenn der Glukose-Toleranz-Test (GTT) unter Belastung pathologisch wird. Hierher gehört auch der Schwangerschaftsdiabetes (s. Tab. III). Wenn der GTT pathologisch ist ohne Hyperglykämie oder Glukosurie, so sprechen wir vom «asymptomatischen» bzw. «chemischen» Diabetes. Von einem klinischen Diabetes spricht man bei Hyperglykämie und Glukosurie. Folglich sind alle Stadien des Diabetes, außer dem prädiabetischen, manifest [25–27].

2. Krankengut des Frauenspitals Basel 1945-1964

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf 15 Praediabetesfälle. Diese sind in Tabelle IV aufgeführt.

Zusammenfassung der Tabelle IV

- Aus einer Gesamtzahl von 72 Schwangerschaften bei Diabetikerinnen wurden hier nur die 15 Praediabetesfälle dargestellt.
- 9 Spontangeburten, 6 abdominale Schnittentbindungen.

Tabelle IV

Anamnestische Angaben, Schwangerschaftsverlauf und Geburt

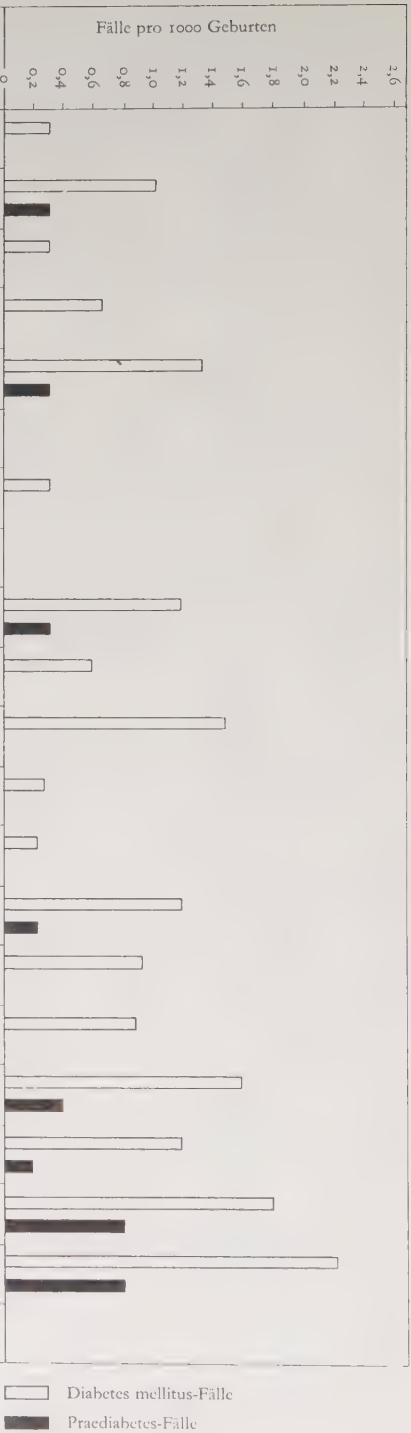
Behandlungs-jahr	Alter Jahre	Gewicht kg	Größe cm	Menarche mit ... Jahren	para	Aborte	frühere makr. K.	Zeitpunkt des Praediabetes Diagnostik	Maximale Blut-zucker-werte in mg%	Urin-zucker	Dauer der Gravidität in Tagen
1946	30	77	166	11	I	—	—	Mens. V	147	+	236
1949	24	—	—	14	I	—	—	Mens. VII	—	+	272
1953	32	—	—	—	III	—	—	—	85	—	278
1958	25	—	—	12	I	—	—	in grav.	85	+	269
1961	31	76	153	13	III	1	—	Mens. VIII	182	+	279
1961	23	63	172	14	I	—	—	Mens. II	140	—	258
1962	27	47	171	11	I	1	—	—	145	—	247
1963	30	56	159	14	II	—	—	in grav.	190	+	240
1963	26	70	161	13	II	—	—	in grav.	130	—	—
1963	33	—	—	9	I	—	—	—	130	—	259
1963	33	81	158	16	II	1	1	in grav.	135	—	269
1964	40	—	—	15	III	—	—	in grav.	100	±	276
1964	25	66	172	14	I	—	—	in grav.	123	—	288
1964	25	67	155	12	II	1	—	in grav.	—	—	—
1964	29	90	161	11	V	2	3	in grav.	—	+	268

Tabelle IV, Fortsetzung

Emesis	Hyper-emesis	Blutungen in grav.	Nephro-pathie	Hydr-amnion	vorzeitiger Blasensprung	Entbindung	Kindslage	Placenta-pathologie	Placenta-gewicht g	Wochenbett
+	—	+	—	—	+	spontan	I. HHL	—	570	Endometritis
—	—	—	—	—	—	spontan	II. HHL	—	580	afebril
+	—	—	+	—	—	spontan	I. HHL	—	700	afebril
—	—	—	—	—	+	spontan	II. MA SL	—	700	afebril
—	—	—	+	—	+	spontan	II. HHL	—	650	afebril
+	—	—	+	—	+	spontan	I. SL	Infarkte	650	afebril
+	—	+	+	—	—	Sectio	I. HHL	fibr. Nekrosen	280	afebril
+	—	—	+	—	—	spontan	II. HHL	fibr. Nekrosen	400	afebril
—	—	—	—	—	—	Sectio	I. KL	Infarkte	580	afebril
—	—	—	—	—	+	Sectio	I. KL	fibr. Nekrosen	600	afebril
+	+	—	—	—	—	spontan	II. HHL	—	700	afebril
+	+	—	—	—	—	Sectio	I. HHL	—	450	afebril
—	—	—	—	—	—	spontan	II. HHL	—	600	afebril
—	—	—	—	—	—	Sectio	I. HHL	—	680	afebril
+	+	+	—	+	—	Sectio	I. KL	fibr. Nekrosen	550	Waden-thrombosen

Tabelle V

Geb.-zahl	D. m. Fälle	D. m. p. 1000 Geb.	Praediabetes-Fälle	Praediab. p. 1000 Geb.	Jahr
3 000	1	0,33			1945
2 900	3	1,03	1	0,34	1946
2 900	1	0,34	–		1947
3 000	2	0.66	–		1948
3 000	4	1,33	1	0,33	1949
2 900	–	–	–	–	1950
3 100	1	0,32	–	–	1951
3 200	–	–	–	–	1952
3 300	4	1,21	1	0,30	1953
3 250	2	0,61	–	–	1954
3 340	5	1,49	–	–	1955
3 600	1	0,27	–	–	1956
3 900	1	0,25	–	–	1957
4 120	5	1,21	1	0,24	1958
4 200	4	0,95	–	–	1959
4 450	4	0,89	–	–	1960
4 900	8	1,63	2	0,40	1961
5 000	6	1,20	1	0,20	1962
5 050	9	1,78	4	0,79	1963
4 950	11	2,22	4	0,80	1964
74 060	72		15		Total



– 3 Fälle von Hyperemesis gravidarum.
– Häufigste Schwangerschaftskomplikation: 5 Fälle von Nephropathie.
– 2 puerperale Komplikationen.

In der folgenden Tabelle V wird die Häufigkeit der Diabetes-mellitus- und Praediabetesfälle im Frauenspital Basel in den Jahren 1945–1964 dargestellt.

Erläuterung der Tabelle V

Um die Häufigkeit der Diabetes- bzw. Praediabetesfälle klar zu erkennen, werden diese auf 1000 Geburten errechnet. Im Gesamtdurchschnitt kam ein Diabetesfall auf 1027 Geburten. Somit liegt der Durchschnitt unseres Krankengutes wesentlich unter demjenigen der Literatur, welche die Häufigkeit von 1:500 angibt.

Während es in den Jahren 1945–1954 nur 1 Diabetes-mellitus-Fall auf je 1000 Geburten gab, stieg die Häufigkeit in den Jahren 1955–1964 auf 1:804.

Dieser Unterschied dürfte auf der schlechteren Diagnostizierung bis Ende der Fünfzigerjahre beruhen. So konnten nur 4 Fälle von Praediabetes in den Jahren 1945–1960 diagnostiziert werden. Die restlichen Fälle (11) konzentrieren sich auf die vier Jahre 1961–1964.

3. Diagnostik

Der Geburtshelfer sollte für eine auf Praediabetes gezielte Diagnostik alle verdächtigen Frauen aus dem allgemeinen Krankengut erfassen können. Durch die rechtzeitige Erfassung des prädiabetischen Zustandes wird es ihm ermöglicht, ein weiteres Auftreten von Anomalien zu verhüten. Durch entsprechende Therapie lassen sich dann auch Schädigungen des Kindes vermeiden [33, 34].

Diese Diagnostik geschieht am besten durch eine gezielte und sorgfältig aufgenommene Familien- und persönliche Anamnese [17]. Folgende anamnestische Hinweise und Symptome finden sich bei Praediabetes gehäuft:

1. Diabetes mellitus in der Familie [36, 38].
2. Habitueller Abort [18, 33].
3. Perinatale Mortalität [7, 16, 18, 33, 36, 38, 41].
4. Frühgeburten [11].
5. Fehlgeburten [11].
6. Mißbildungen der Frucht [11, 33, 36].
7. Hydramnion (Polyhydramnie) [7, 11, 18, 33, 36].
8. Makrosomie des Kindes [7, 11, 33, 36, 38, 41].
9. Adipositas [22, 33].

Pece [22] stellt auf Grund seiner Untersuchungen die Theorie auf, daß die mütterliche Fettleibigkeit oft mit einer subnormalen Insulinreserve verbunden sei. – Unterscheiden sollte man zwischen fettleibiger Gewichtszunahme, die auf Praediabetes hinweisen kann, und einer ödematösen Gewichtszunahme, die auf Toxämie beruht.

10. Neigung zu Toxämie [7, 31, 33, 36].

11. Glykosurie [41].

12. Postnatale Asphyxie (Neonataltod) [36, 41].

13. Hautpruritus. – Komorsky [20] fand bei 2 graviden Frauen mit Hautpruritus pathologische Doppelbelastungskurven. Es frägt sich, ob es sich hier nicht um verkannte Fälle von manifestem D. m. handelt.

Werden diese Symptome in der Anamnese erhoben, sollte bei der Patientin nach Praediabetes gefahndet werden.

Eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels im Sinne einer prädiabetischen Lage und eine damit verbundene Kohlenhydrattoleranz treten um so häufiger auf, je größer die Zahl der hinweisenden geburtshilflichen Symptome ist [38]. Bei Auftreten dieser Symptome in der Anamnese oder während des Spitalaufenthalts sollte eine gezielte Suche nach dem Praediabetes durchgeführt werden [36].

Bis heute ist es noch nicht gelungen, den Praediabetes mit Sicherheit zu diagnostizieren, es sei denn, retrospektiv [28, 34].

Alle *diagnostischen Methoden* stützen sich auf den Glukose-Toleranz-Test (GTT). Die am *meisten benützten Routine-Methoden* sind:

A. Cortison-Glukose-Toleranz-Test (CGTT)

Vor dem GTT verabreicht man 50 mg Cortison, um die Empfindlichkeit zu erhöhen. Diese Methode wurde von Fajans und Conn [39] eingeführt. Der Test wird hauptsächlich benützt, um bei scheinbar gesunden Leuten einen prädiabetischen Zustand zu entdecken. Die Originalmethode besteht darin, daß man einen GTT vor und nach der Applikation einer Standarddosis von Cortisonacetat ausführt. Man verabreicht:

8 Std. vor dem zweiten GTT 50 mg Cortison per os bei Patientinnen unter 70 kg Körpergewicht bzw. 65 mg Cortison bei über 70 kg schweren Patientinnen.

2 Std. vor dem zweiten GTT Wiederholung der obgenannten Applikation.

Dieser zweite GTT gibt eher pathologische Kurven als der erste, der ohne Cortison durchgeführt wird. So haben die Verfasser ein brauchbares Mittel zur Früherfassung der prädiabetischen Stoffwechsellage gewonnen. Der Test wurde in verschiedenen geburtshilflichen Zentren modifiziert. In der Literatur finden sich dazu die folgenden Hinweise:

Engelson [21] hat mehrmals den CGTT bei allen Müttern mit über 4500 g schweren Kindern im Wochenbett durchgeführt. Nach Möglichkeit wiederholte er ihn alle 6 Monate. Auf Grund der relativ guten Ergebnisse befürwortet er den Test.

Mir [40] hat den Corticosteroid-GTT bei drei Gruppen von Frauen durchgeführt und dabei folgende Resultate erhalten:

1. Personen ohne familiären Diabetes ..... 2 % pos.
2. Schwangere Frauen ohne familiären Diabetes .... 9 % pos.
3. Prädiabetische schwangere Frauen ..... 41,6% pos.

Die Ergebnisse zeigen, daß der CGTT viel sensibler ist als die gewöhnliche Hyperglykämieprobe.

Mir empfiehlt folgende Technik:

3 Tage Diät mit 300 g Kohlenhydraten pro die.

Am 4. Tag nüchtern Blutzuckerbestimmung (Methode von Somogyi-Nelson).

Zufuhr von 100 g Glukose, gelöst in 500 ml Zitronenlimonade.

Dreimalige Blutzuckerbestimmung in Abständen von je 1 Stunde.

Für den Rest des Tages normale Diät.

Um 23.30 Uhr Zufuhr von 10 mg Prednison p. o.

Am nächsten Morgen um 06.00 Uhr erneute Zufuhr von 10 mg Prednison p. o.

Um 08.00 Uhr werden die Proben des Vortages wiederholt.

Auch Crampton [7] spricht sich für den CGTT aus. Seine Patientinnen erhalten drei Tage lang eine Diät von 500 g Kohlenhydraten pro die. Sie erhalten 1,75 g Glukose pro 1 kg Körpergewicht. Je 50 mg Cortison werden 8 ½ bzw. 2 Stunden vor Beginn des Testes p. o. gegeben. Dann wird der Blutzucker in Abständen von 30 Minuten über 3 Stunden hinweg bestimmt.

Peel [6] spricht von verdächtigen CGTT-Kurven beim Praediabetes. Herre [42] führte den CGTT bei 145 Müttern durch, deren Kinder über 4000 g wogen. Er verwendete den modifizierten Test nach Joplin, Fraser und Keeley. Dem Test ging eine dreitägige diätetische Ernährung voraus. Am 4. Tag erfolgte eine Glukosebelastung nach Staub-Traugott. Danach wurden bei gleicher Diät wie an den Vortagen 10, bzw. 6 und 2 Stunden vor dem Versuch je 20 mg Prednison p. o. verabreicht.

Die weitere Untersuchung gestaltete sich wie folgt:

1. Der Urin wurde in der folgenden Nacht stündlich mittels Dauerkatheter entnommen und die Harnzuckerkonzentration sofort bestimmt (Frank-Kirberger-Test).

2. Die Blutzuckerwerte wurden in dieser Zeit dreimal enzymatisch bestimmt.

Die Ergebnisse waren beim CGTT bei 40% positiv. Bei Müttern mit über 5000 g schweren Kindern fielen diese sogar zu 50% positiv aus. Dagegen war der Prozentsatz an pathologischen Kurven der Kontrollen mit dem Staub-Traugott-Test mit nur 8,5% weit geringer. Auch dieser Autor empfiehlt den CGTT als Routinemethode zur Diagnose der prädiabetischen Stoffwechsellage. Es wird betont, daß bei den Kontrollgruppen der CGTT etwas erhöhte Blutzuckerwerte aufweist, die aber noch im Bereich der Norm liegen [43].

Um bei schwangeren Frauen die größte Anfälligkeit bzw. subklinische Disposition zur Zuckerkrankheit festzustellen, haben Baldi u. Mitarb. [44] den CGTT nach Fajans und Conn in die folgende Testtechnik umgearbeitet:

Während drei Tagen werden 300 g Kohlenhydrate pro die verabreicht.

Am 4. Tag um 08.00 Uhr nüchtern Blutzuckerbestimmung (Somogyi-Nelson).

Dann werden 100 g Glukose, in Zitronenwasser gelöst, appliziert und die Glykämie wird nach 1 bzw. 2 und 3 Stunden bestimmt.

Normale Kost für den Rest des Tages. Um 21.30 Uhr werden 10 mg Prednison p. o. verabfolgt.

Am nächsten Morgen um 06.00 Uhr werden weitere 10 mg Prednison p. o. gegeben, und um 08.00 Uhr wird die ganze Belastungsprobe wie am Vortage repetiert.

Während Schwangere mit belastender Anamnese in 41,4% der Fälle positive Reaktionen aufwiesen, liegt der Prozentsatz bei den Gesunden mit 2 sehr niedrig.

Es scheint, daß durch die Verabreichung von Corticosteroiden der problematische 2-Stunden-Wert des Blutzuckerspiegels klarer gemacht wird. Dabei zeigt jeder Wert über 140 mg% einen Praediabetes an [44].

Eine andere Modifizierung des CGTT wird von Pece [22] dargestellt. Er hat eine Prednison-Probe (nach Joplin und Fraser) an 16 multiparen Frauen, die ein Übergewicht von mindestens 25% aufwiesen, durchgeführt. Er beschränkte sich auf eine Urinzuckerbestimmung nach dreimaliger Gabe von 20 mg Prednison in Intervallen von einer Stunde. Es ergab sich, daß Prednison eine Zuckerausscheidung bei allen Frauen bewirkte; bei 7 der 16 fettleibigen Frauen waren die Urinzuckerwerte jedoch besonders hoch (von 75 mg bis 300 mg/Std.).

Auch andere Autoren sprechen sich für die Anwendung des CGTT zur Früherfassung des Praediabetes aus [34, 45].

Davey [17] erzielte bei 9 von 13 Müttern mit Riesenkindern einen pathologischen Testverlauf nach Gabe von 60 mg Prednison oral.

In der geburtshilflichen Forschung finden sich auch Gegner des CGTT. So fanden Bertrand

und Gilbert [46] den CGTT für die Diagnose des Praediabetes nicht ganz geeignet. Sie führten den GTT und drei Tage darauf den CGTT (mit 10–15 mg Prednison) bei Frauen mit über 4000 g schweren Kindern durch. 50% der Mütter wiesen zwar einen positiven CGTT auf, doch lagen bei einer Kontrollgruppe die positiven Resultate mit 31% auch sehr hoch. Dietel [47] hält die GTT und Cortison-Teste zur Erfassung des Praediabetes für unsicher.

Im Jahre 1961 benützten Hueter und Blank [48] eine Belastung mit 1,75 g Glukose per 1 kg Körpergewicht und zweimal 50 mg Cortison für die Praediabetesdiagnostik. Aber schon 1963 sprechen sich die gleichen Verfasser gegen den CGTT aus [38]. Sie behaupten, daß sich der Test zur Aufdeckung einer pathologischen Kohlenhydrattoleranz außerhalb der Schwangerschaft gut eignet, nicht aber während der Schwangerschaft.

B. GTT und Doppelbelastung nach Staub-Traugott

Die Meinungen über die Früherfassung des Praediabetes mittels dieser Teste gehen weit auseinander. Crampton [7] behauptet, daß der *Staub-Traugott-Test* zur Prädiabetesaufdeckung ungeeignet ist. Viele Forscher betonen, daß der GTT bei Praediabetes normal sei [36]. Dagegen benützen andere noch heute den GTT als diagnostisches Mittel zur Erfassung des Praediabetes [31, 49, 50, 52]. So haben ihn auch Beischer und Lowry [43] bei Frauen mit geburtshilflich belasteter Anamnese durchgeführt. Nach Einnahme von 50 g Glukose wurde innerhalb von 3 Stunden in halbstündigen Abständen der Blutzucker bestimmt. Als positiv wurde ein Blutzuckerwert von mehr als 150 mg% nach 2 Stunden angesehen. Aber auch sie haben in Zweifelsfällen den CGTT durchgeführt, und zwar durch vorherige Injektion von 100 mg Hydrocortison. Damit konnten sie den diabetischen Kurventyp noch kenntlicher machen.

Barnes [53] hat versucht, seine Ergebnisse an Hand von 93 Glukose-Toleranz-Testen, den 2-Stunden-Wert einzustufen. Er spricht von:

1. fraglichem Praediabetes – Blutzucker 100–109 mg%,
2. wahrscheinlichem Praediabetes – Blutzucker 110–119 mg%,
3. Praediabetes – Blutzucker 120–139 mg%,
4. Manifestem D. m. – Blutzucker über 140 mg%.

Der 2-Stunden-Wert ist der wichtigste, da er den Grad der Blutzuckermetabolisierung anzeigt. Bei einem Nüchternwert von 100 mg% beobachtet man normalerweise 1 Stunde nach der Belastung bis 160 mg%, nach 2 Stunden nur bis zu 110 mg% Blutzucker. Dabei geben Werte zwischen 110 und 120 mg% schon einen Hinweis auf das wahrscheinliche Bestehen eines Praediabetes [44].

Roszkowski und Janczewska [54] halten den Glukose-Doppelbelastungstest nach Staub-Traugott für wertvoll. Auf Grund von Erfahrungen bei 424 Schwangeren mit Verdacht auf Praediabetes haben die Verfasser 4 verschiedene Arten pathologischer Kurven ermittelt. Am häufigsten kam es zur perinatalen Mortalität (20%) und kindlichen Mißbildungen (32%) bei Frauen, deren Belastungskurven den charakteristischen steilen Anstieg von mindestens 100 mg% aufwiesen. Die Verfasser fanden pathologische Kurvenverläufe in 100% der Hydramnionfälle, in 78,8% der kindlichen Mißbildungen, in 73,5% der Glykosurien und in 67,9% der kindlichen Makrosomiefälle.

Die Exton-Rose-Doppelbelastung stützt sich auf das Staub-Traugott-Phänomen. Komorski [20] wendet diesen Test an und führt die Blutzuckerbestimmungen nach Mendel-Hoagland aus. Engelson [21] findet die Exton-Rose-Methode ungeeignet zum Nachweis von Praediabetes während des Puerperiums.

C. Der intravenöse Glukose-Toleranz-Schnelltest

In weniger als 2 Minuten appliziert man 0,5 g Glukose i.v. per 1 kg Körpergewicht. Während einer Stunde entnimmt man alle 10 Minuten Blutproben. Bei gesunden Menschen verschwindet pro Minute 1,5% der verabreichten Glukose aus dem zirkulierenden Blut. Werte von weniger als 1% sind pathologisch. Solomons [14] hat sich dieser Methode bedient, um die sogenannte «prädiabetische Phase» bei Müttern mit geburtshilflichen Komplikationen zu erfassen. Er gab eine i.v. Injektion von 50 ml 50%iger Glukose innerhalb von 2 Minuten. Ein Drittel der Frauen mit intrauterinem Fruchttod und ein weiteres Drittel von Frauen mit über 4500 g schweren Kindern zeigten verdächtige Werte. Bei 7 Frauen, die neben einer Totgeburt oder einem zu schweren Kind diabetische Eltern hatten, war der Glukose-Toleranz-Schnelltest fünfmal positiv.

D. Der intravenöse Tolbutamid(Orinase)-Toleranz-Test

Dieser Test gibt die «Insulin-Reserve» an. Er wird deshalb besonders bei fraglichen Diabetes-Fällen bzw. Praediabetes, insbesondere bei Schwangerschaftshyperglykämien empfohlen [55].

Es wird die folgende Technik empfohlen:

1 g Na-Tolbutamid (Orinase), gelöst in 20 ml physiologischer NaCl-Lösung, wird i.v. nüchtern appliziert.

Nach 30 Minuten wird der Blutzucker bestimmt.

Geht der Blutzuckerspiegel zu diesem Zeitpunkt nicht um 30–50% zurück, so sollte dies eine ungenügende Insulinproduktion beweisen.

4. Praediabetes und Gravidität

Die Schwangerschaft spielt bei der prädiabetischen Frau die gleiche Rolle wie jeder andere Stresszustand. Damit man den «Schwangerschaftsdiabetes» besser versteht, der nichts anderes ist, als ein Übergang eines Praediabetes in den latenten Diabetes, muß man einen Einblick in den Insulinbedarf und die Glukosetoleranz in der Gravidität erhalten.

Während der Schwangerschaft reagiert der Inselapparat des Pancreas auf hyperglykämische Reize, deren Intensität und Dauer normalerweise unterschwellig sind. Schon im zweiten Schwangerschaftstrimester besteht diese erhöhte Empfindlichkeit. Auch die Aktivität des freizirkulierenden Insulins ist geringer, man kann sie aber nicht auf eine Bindung an Eiweißkörper zurückführen [58]. Möglicherweise entsteht sie durch Anti-Insulin-Faktoren. Die geringere Aktivität wird jedoch durch die Pancreasüberfunktion kompensiert.

Mirsky [11] versucht die Pathogenese des latenten Diabetes klarzustellen. Seiner Ansicht nach beruht nur eine Minderzahl von D. m.-Fällen primär auf Insulininsuffizienz. Bei der überwiegenden Mehrzahl liegt ein primär vermehrter Bedarf an Insulin zugrunde. Solange der Inselapparat den erhöhten Bedarf an Insulin zu decken vermag, läßt sich keine Kohlenhydratstoffwechselstörung nachweisen. Allmählich erschöpft sich der Inselapparat. Das Pancreas produziert für den normal verlaufenden Kohlenhydratstoffwechsel noch die notwendige Insulinmenge. Im Alarmzustand jedoch – sei es Schwangerschaft, Operation oder andere Stress-Situationen – kommt der Inselapparat nicht mehr nach und der Praediabetes geht in den nachweisbaren Zustand des Diabetes latens über. Der latente Diabetes zeigt fast immer eine Hyperglykämie oder Glykosurie, doch ist er am besten durch die Blutzuckerbelastungsproben nachzuweisen.

In der ersten Schwangerschaftshälfte beobachtet man häufig eine Toleranz-Erhöhung und einen verminderten Insulinbedarf (bis auf 34% der normalen Dosis) [10, 15, 41, 56, 57].

In der zweiten Schwangerschaftshälfte wird die Glukosetoleranz vermindert,

der Insulinbedarf steigt rasch an und erreicht im 7. Monat den Höhepunkt (etwa den 2–3fachen Bedarf ohne Gravidität). Deshalb ist zu dieser Zeit eine Häufung an Ketoacidosen zu verzeichnen [10, 15, 57, 60].

Um den erhöhten Insulinbedarf während der Schwangerschaft zu erklären, hat man folgende Theorien aufgestellt:

a) In einigen Arbeiten wird auf die verminderte Insulinwirksamkeit bei gesunden Frauen in den letzten Schwangerschaftswochen hingewiesen [61, 62]. Der Organismus versucht durch Überproduktion von Insulin den Ausgleich herzustellen. Dies konnte im pathologisch-histologischen Schnitt durch eine Hypertrophie des Inselapparates nachgewiesen werden [63, 64].

b) Man kann den höheren Insulinbedarf während der Gravidität durch die diabetogene Eigenschaft des Wachstumshormons (Somatotropin) erklären. Es gibt Autoren, die über erhöhte Werte von Wachstumshormon bei Diabetikerinnen sprechen [10, 60, 65, 66].

c) Die Glukocorticoide führen zu Blutzuckererhöhung. Während des letzten Schwangerschaftstrimesters kann man eine deutliche Cortisolerhöhung feststellen, die wenige Tage nach der Geburt verschwindet. Es ist noch fraglich, ob diese Erhöhung bei Diabetikerinnen größer ist als bei gesunden Frauen [67–69].

Unmittelbar nach der Entbindung ist eine höhere Zuckertoleranz nachzuweisen als während der Schwangerschaft. Die Lactation scheint einen günstigen Einfluß auf die Zuckertoleranz zu haben. Offenbar übt das Prolactin eine hypoglykämische Wirkung aus [70].

Nach Bestvater [71] tritt bei 15–40% (11% [74], 26% [79]) aller Schwangerschaften eine Glykosurie ein. Diese wird bedingt durch eine Senkung der Zuckerausscheidungsschwelle der Niere [41, 72]. Man kann zwei Zustände unterscheiden:

1. *Die Schwangerschaftsglykosurie*. Diese ist physiologisch. Nach der Geburt kehrt sie zur Norm zurück und zeigt eine normale Blutzuckerbelastungsprobe. Deshalb wird die Differentialdiagnose zwischen einer Schwangerschafts-Glykosurie und einem Diabetes durch die Traubenzucker-Doppelbelastung ermöglicht [73–75]. Sims [76] erklärt dieses Phänomen mit einer vermehrten Filtration im Glomerulumbereich ohne dazukommende Erhöhung in der tubulären Rückresorption.

2. In der Schwangerschaft entdeckte Glykosurie im Sinne eines Praediabetes. Hierher gehören auch die Frauen, die während der Schwangerschaft eine pathologische Glukose-Belastungskurve zeigen.

Diese zwei Zustände kommen bei Frauen, die später einen manifesten D. m. entwickeln, viel häufiger vor als bei gesunden Frauen [56, 57, 66, 77]. Deshalb sollte jede Schwangerschaftsglykosurie den Geburtshelfer dazu alarmieren, die weiteren nötigen Untersuchungen auf Praediabetes einzuleiten.

Bei den Schwangerschaftsglykosurien wurden auch Riesenkinder und Fälle von intrauterinem Fruchttod beobachtet [80]. Ob es sich hier um Praediabetesfälle handelt oder nicht, muß die weitere Beobachtung der einzelnen Frauen ergeben. So wurde von Pomeranz [81] ein Fall beschrieben, wo eine Frau 14 Jahre nach einer Schwangerschaftsglykosurie einen manifesten D. m. entwickelte.

Während der Stillperiode stört die auftretende Lactosurie die Beobachtung der Glykosurie.

Nach Ansicht einiger Autoren soll die Schwangerschaftsglykosurie eine hypophysäre Erkrankung sein. Botella Llusia [51, 82] sieht in ihr die Ursache von Störungen in der fetalen Ernährung sowie die vorbereitende Stufe der Embryopathia diabetica.

Lopez Fernandez und Galliano [83] sehen bei der in der Schwangerschaft auftretenden diabetischen Stoffwechsellage einen vorübergehenden Zustand, der keinen Einfluß auf die Entstehung des Diabetes hat. Doch betonen Pedowitz und Shlevin [84], daß der Schwangerschaftsdiabetes trotz seines vorübergehenden Charakters, wegen der hohen Letalität des Kindes, intensiv behandelt werden muß wie der manifeste Diabetes [15].

5. Praediabetes und das Kind

Die pathologischen Befunde der Frucht bei prädiabetischer Schwangerschaft gleichen in vielen Hinsichten denen des manifesten D. m. Die häufigste Affektion dieser Kinder ist die Großleibigkeit.

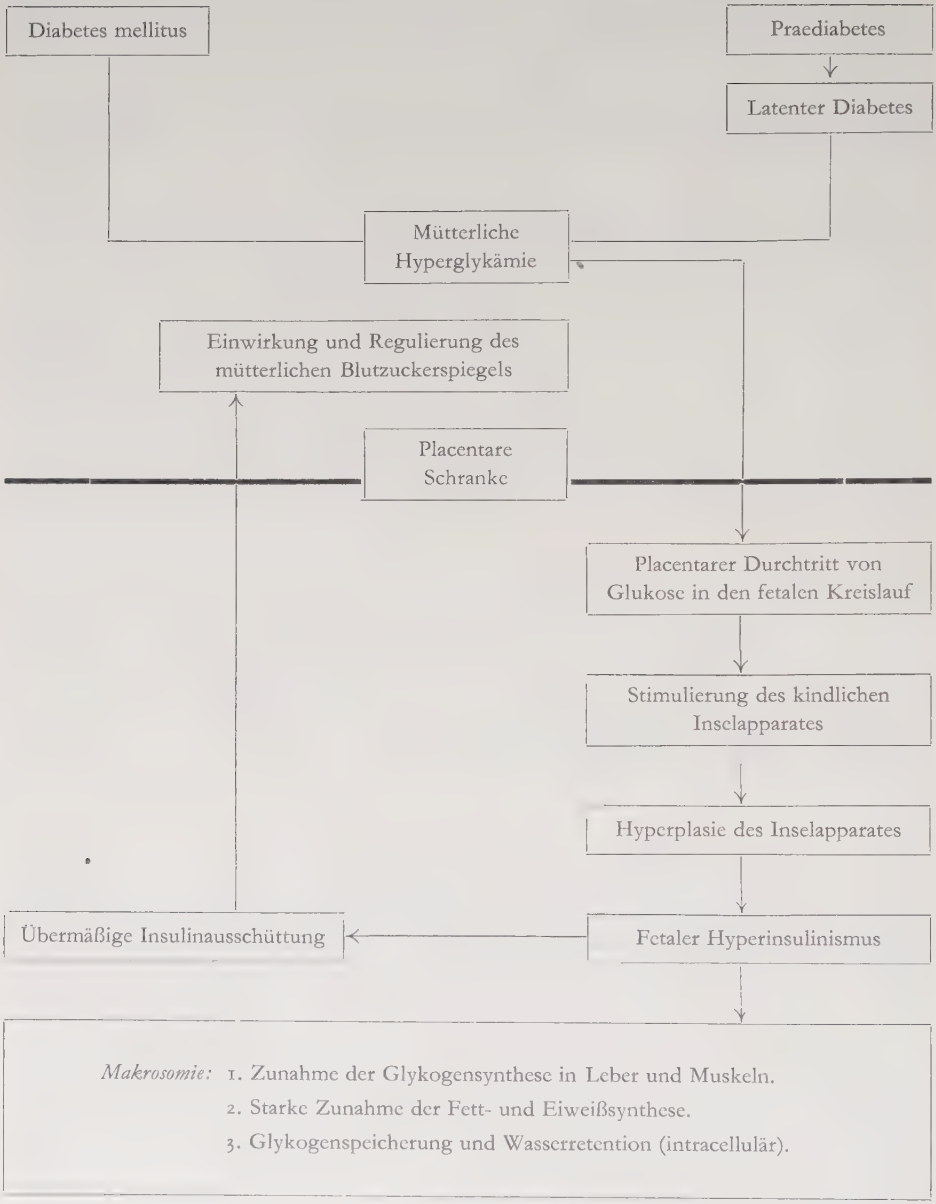
a) Makrosomie

Fast alle Forscher sind sich einig, daß der Praediabetes eine gehäuft auftretende Makrosomie bei Kindern verursacht [7, 23, 49, 85, 86]. Die Makrosomie eines Neugeborenen reiht die Mutter zu den Praediabetesfällen ein [25].

Im Frauenspital Basel wogen 6,6% der Kinder von prädiabetischen Müttern über 4000 g.

Bei De Rezende [33] wogen 66,6% der Kinder von prädiabetischen Müttern zwischen 4000 und 5000 g. Nach White [35] besteht eine direkte Abhängigkeit zwischen dem Geburtsgewicht des Kindes und der Ausbruchshäufigkeit eines Diabetes bei der prädiabetischen Mutter. So besteht die Möglichkeit einer Diabetesmanifestierung zu 90% bei einem Geburtsgewicht von 13 engl. Pfund (5900 g) und zu 100% bei einem solchen von 14 engl. Pfund (6350 g). Die Riesenkinder selbst neigen dazu, im Erwachsenenalter einen Diabetes zu entwickeln.

Tabelle VI


Diabetes mellitus
Praediabetes
Latenter Diabetes
Mütterliche Hyperglykämie
Einwirkung und Regulierung des mütterlichen Blutzuckerspiegels
Placentare Schranke
Placentarer Durchtritt von Glukose in den fetalen Kreislauf
Stimulierung des kindlichen Inselapparates
Hyperplasie des Inselapparates
Übermäßige Insulinausschüttung
Fetaler Hyperinsulinismus
Makrosomie: 1. Zunahme der Glykogensynthese in Leber und Muskeln.
2. Starke Zunahme der Fett- und Eiweißsynthese.
3. Glykogenspeicherung und Wasserretention (intracellulär).

Panara [87, 106] sieht die Ursache für die Makrosomie sowie für das gehäufte Absterben der Frucht bei Praediabetes in einer Überfunktion der mütterlichen Hypophyse unter Beteiligung der Nebennierenrinde.

Botella Llusia u. Mitarb. [18] sind die einzigen, welche betonen, daß Riesenkinder beim Praediabetes nicht charakteristisch sind. Sie erklären es dadurch, daß beim Praediabetes die diabetische Hyperglykämie fehlt. Als Folge gibt es keine diaplacentare Passage von mütterlicher Glukose in den fetalen Kreislauf mit reaktiver Insulinausschüttung. Es ist ihnen nie gelungen, eine Inselhyperplasie bei Kindern prädiabetischer Mütter zu finden. Diese Tatsache betrachten sie als wichtig. Dagegen fanden sie eine deutliche Inselhyperplasie bei Kindern diabetischer Mütter.

Mestwerdt [74] stützt seine Erklärung über die kindliche Makrosomie auf die vermehrte mütterliche Somatotropin-Ausschüttung bei Diabetikerinnen.

Tabelle VI gibt eine Übersicht über die Theorien der kindlichen Makrosomie.

b) Mißbildungen

Bei der Frucht diabetischer Mütter treten gehäuft Mißbildungen auf. Schon 1885 berichtet Lecorche über zwei Hydrocephalusfälle bei Neugeborenen diabetischer Mütter. Mit der Zeit wurden sich fast alle Geburtshelfer einig, daß diese Kinder in bezug auf kongenitale Mißbildungen viel anfälliger sind [37, 88–94]. Auch hier gibt es Meinungsverschiedenheiten. Eine ganze Reihe von Klinikern fanden keinen Beweis für die größere Mißbildungsquote [95–100].

Im Frauenspital Basel wurden von den insgesamt 72 untersuchten D. m.-Schwangerschaften in 10 Fällen (13,8%) Mißbildungen gefunden. Von den 15 prädiabetischen Patientinnen war nur bei einer (6,6%) eine Fehlbildung festzustellen.

Eingehende Studien über Mißbildungsprobleme führten Pedersen, Tygstrup und Pedersen [88] durch. Sie stützten ihre Arbeit auf 853 Geburten bei diabetischen Frauen. Sie fanden Mißbildungen bei 6,4% dieser Kinder im Vergleich zu 2,1% bei einer Kontrollgruppe. Somit treten bei Kindern diabetischer Mütter dreimal häufiger Mißbildungen auf als bei gesunden. Die häufigsten Mißbildungen sind: Hydrocephalus, Herz- und Kreislauffehler, auch angeborene Störungen im Kapillarbereich [94] sowie Syndaktylien.

Von prädiabetisch bedingten Mißbildungen werden in der Literatur folgende erwähnt:

1. *Herzfehler* [53, 86]. Hoet [101] konnte in einigen Fällen bei Frauen mit kongenitalen Herzfehlern einen prädiabetischen Stoffwechsel nachweisen. Auch ergaben 24,3% der Stoffwechseluntersuchungen bei 37 Müttern, die Kinder mit Herzfehlern gebaren, eine prädiabetische Blutzuckerbelastung. 56,3% der

Mütter wiesen erniedrigte Blutzuckerbelastungswerte auf. Nur bei 7 Frauen (19%) ergaben sich normale Werte.

2. *Microcephalus* [53].
3. *Mongoloid* [53].
4. *Syndaktylie* [102].
5. *Taubstummheit* [102].
6. *Chondrodystrophischer Zwergwuchs* (s. Tab. VII).

Embryopathia diabetica

Im Frauenspital Basel haben 4 (26,6%) der 15 Kinder prädiabetischer Mütter eine Embryopathia diabetica aufgewiesen (s. Tab. VII). Bei 5 (33,3%) der 15 Fälle wurde eine placentare Degeneration beobachtet.

Botella Llusia u. Mitarb. [16] fanden bei fast allen Kindern prädiabetischer Mütter eine Embryopathia diabetica mit folgenden Symptomen: a) Hyaline Membranen, b) Unreife der Lungen ohne Alveolarentfaltung und Glykogendepots in den Alveolardeckepithelzellen, c) Placentare Degenerationen.

Die durch Praediabetes verursachten Schädigungen des Kindes sollen um so häufiger sein, je kürzer die Zeit zwischen Entbindung und Entwicklung des manifesten Diabetes ist [103].

c) Mortalität des Kindes

Der Praediabetes scheint, nach gewissen Autoren, sich sehr ungünstig auf das Überleben des Kindes auszuwirken. De Rezende [33] behauptet, daß der Praediabetes eine höhere perinatale Kindersterblichkeit verursacht als die eigentliche Zuckerkrankheit. Wir können diese Meinung nicht bestätigen, da unter den beobachteten 15 Praediabetesfällen nur 4 (26,6%) Kinder ad exitum kamen, während in der gleichen Zeit von 56 manifesten Diabetesfällen 20 (35,7%) Kinder starben.

Nach Darup [104] beträgt die Letalität der Kinder prädiabetischer Mütter zwischen 10% und 30%.

Die höchste perinatale Mortalität gibt Clavero Nunez [13] an: 90% (es besteht die Möglichkeit, daß es sich dabei um unbehandelte und undiagnostizierte latente Diabetesfälle handelte).

In der Arbeit von Botella Llusia [16, 18] war das Absterben des Kindes in vielen Fällen das erste Symptom des Praediabetes. Er prägte den Begriff «habituelle kindliche Todesfälle» bei Müttern mit mehr als zwei toten Kindern oder bei aufeinanderfolgendem Verlust von mindestens 3 Schwangerschaften nach der 20. Woche. Andere vertreten die Meinung, daß Kindermortalität und Makrosomie beim Praediabetes wie beim manifesten Diabetes gleich häufig seien [7].

Tabelle VII

Angaben über die Kinder der 15 Praediabetesfälle

Geschlecht	Exitus	Gewicht	Länge	Reifegrad	Klinischer Befund	Sektionsbefund	Therapie
Knabe	i. u. F. Tod	2000	45	frühreif	Frühgeburt		
Knabe	–	3100	49	reif	Hämangiom am Gesäß 3 × 2 cm		
Mädchen	–	3550	51	reif			
Knabe	–	3900	53	reif	Impetigo bullosa, Icterus gravis		
Knabe	i. u. F. Tod	4250	53	reif		Hirnödem	
Mädchen	–	3650	50	reif	Blaue Asphyxie, Hypocalcämie, Hypoglykämie (39 mg%)		Penicillin, Ca++, Cortensor, Ephynal
Knabe	–	1730	42	frühreif	Frühgeburt		Penicillin, Redoxon, Vi De 600 000
Knabe	i. u. F. Tod	2950	46	frühreif		Mazeration III°	
Mädchen	–	3300	47	frühreif			
Knabe	–	3290	48	reif			Micoren, Konakion
Knabe	–	3850	53	reif	Icterus		
Mädchen	–	3000	48	reif	Metabolische Acidose		
Mädchen	–	3370	50	reif			
Mädchen	–	3760	50	reif	Metabolische Acidose, Hypoglykämie		
Knabe	1 Std. p.p.	2570	39	unreif		Chondrodystr. Zwergwuchs	

Tabelle VII faßt unsere praktischen Erfahrungen bei Kindern prädiabetischer Mütter zusammen.

6. Therapie des Praediabetes

In der Literatur finden wir eine Reihe von Meinungen und Ratschlägen für die Behandlung des Praediabetes, die vom passiven Verhalten bis zur aktiven Insulinbehandlung reichen. Wichtig ist, daß die diabetische Manifestierung vermieden oder wenigstens verschoben wird. Deshalb ist eine Hospitalisierung unerläßlich [48, 105]. Prophylaktische Maßnahmen gegen diabetogene Fetalkrankheiten sind durchaus wirksam und möglich [30]. So sollte man bei Frauen mit anamnestischen Praediabetes-Symptomen den GTT noch während der zweiten Schwangerschaftshälfte oder kurz nach der Entbindung durchführen. Viele Autoren fordern eine laufende Kontrolle des Praediabetes während der Schwangerschaft [48]. Hueter und Blank [48] fordern eine geburtshilflich-internistische Kontrolle in 8–14tägigen Abständen. Dietel [47] findet alle GT-Teste zur Erfassung des prädiabetischen Zustandes nicht zuverlässig genug. Solange noch Unsicherheit besteht, lehnt er jede Insulinbehandlung und jede aktive Geburtshilfe ab. Hueter [38] glaubt, daß in der Regel eine strenge Diät genüge.

Die Autoren, die im Schwangerschaftsdiabetes eine hypophysär-adrenale Erkrankung sehen, sind gegen eine Insulintherapie, da nach ihnen keine Pancreasinsuffizienz bestehe. So empfiehlt auch Lloveras [12] nur eine hypokalorische Diät. Diese Diät müsse aus einer streng kontrollierten Einschränkung des Fettes, einer relativen Toleranz der Kohlenhydrate und einer genügenden Eiweißzufuhr bestehen. Man solle vor allem eine starke Gewichtszunahme vermeiden [47].

Viele befürworten eine Insulintherapie während der prädiabetischen Schwangerschaft [17, 75].

Botella Llusia [51] empfahl 1961 eine Behandlung mit einer Initialdosis von 6 E Depot-Insulin pro die. Die Dosis soll wöchentlich um 1 E gesteigert werden bis zu 12 E pro die. Beim hyperglykämischen Zustand muß die Insulindosis entsprechend der Glukosurie gesteigert werden. 1963 machten Botella Llusia u. Mitarb. [18] nochmals auf die Wichtigkeit der Insulinbehandlung aufmerksam. Sie schlugen eine Zufuhr von mindestens 350 g Kohlenhydraten und 8–10 IE Insulin pro die vor (dazu Vitamin E als gutes Adjuvans). Dieselben Verfasser betonten auch, daß sich bei einer rechtzeitigen Insulinbehandlung die «habituellen Fruchttodesfälle» vermeiden ließen [16].

Erwähnenswert ist auch die Warnung von Barnes [53], Insulin nur dann zu geben, wenn eine eindeutige Indikation vorliege, da Insulin möglicherweise

teratogene Wirkung besitze. Engelson [49] sieht in einer vorübergehenden Behandlung des Praediabetes mit Sulfonylharnstoff die Möglichkeit, eine Manifestation zu vermeiden.

Clavero u. Mitarb. [13, 17] wie auch andere haben gute Erfolge mit einer kombinierten Therapie von Insulin, Diät, Schilddrüsenhormon und Östrogen erzielt.

Die meisten Forscher befürworten eine vorzeitige Entbindung 2–3 Wochen vor dem Termin. Die Entbindung in der 36. Schwangerschaftswoche erfolgte nach Goth [75, 78] bei einem Anstieg des Blutzuckers über 170 mg%.

Die Sectio caesarea wird heute allgemein befürwortet, besonders auf Grund einer eindeutig gestellten Praediabetesdiagnose [47]. Lepage u. Mitarb. [50] sind konservativ eingestellt. Sie raten von der Schnittentbindung ab und empfehlen, die Geburt nach Möglichkeit auf vaginalem Weg zu beenden.

Im *Frauenspital Basel* wird heute ebenfalls eine vorzeitige Entbindung durch Sectio caesarea vorgezogen. Diese wird nach genauer vorheriger klinischer Abklärung 2–3 Wochen vor dem errechneten Termin ausgeführt. Das Kind wird einer sofortigen und dauernden pädiatrischen Überwachung übergeben.

Kasuistik

Fall I. 25jährige II-para, Gewicht 67 kg. Größe 155 cm.

FA: o. B. – PA: o. B. Keine Operationen.

GA: Menarche mit 12 J. Menses alle 4 Wochen, 4tägig, regelmäßig. – 1960: Abort Mens. III–IV ohne Curettage (?). 1961: Sectio caesarea wegen Steiß-Fußlage und allgemein verengten Beckens. Knabe: 3320 g / 50 cm.

1964: zweite Gravidität. Verlauf o. B. Auf Grund der Anamnese und der *pathologischen Glukose-Doppelbelastung* Sectio caesarea (I.HHL). Mädchen 3760 g / 50 cm. Leichte Hypoglykämie, Acidose. – Wochenbettverlauf o. B. Kind guter Verlauf, gesund.

Epikrise: Die Praediabetesdiagnose wurde in diesem Fall auf Grund der Anamnese durch die pathologische Kurve der Doppelbelastung ermöglicht und die rechtzeitige Therapie ausgeführt.

Fall II. 29jährige V-para. *Adipös.* Gewicht: 90 kg (30 kg Übergewicht). Größe 161 cm.

FA: o. B. – PA: Appendektomie mit 14 Jahren. Kongenitaler Nystagmus.

GA: Menarche mit 11 J. Menses alle 4 Wochen, 5tägig, regelmäßig. – 1957: I. Spontangeburt, Dammriß, Kind: 5200 g. 1958: 1. Abortus. 1959: 2. Abortus mit Curettage. 1959: II. Spontangeburt, Episiotomie / Kind: 4600 g. 1960: III. Spontangeburt, Episiotomie / Kind: 3000 g. 1963: IV. Spontangeburt, Episiotomie / Kind: 4200 g.

1964: VII. Schwangerschaft, Hyperemesis, Müdigkeit. Mens. IV Blutungen. Glukosurie von *0,1* %. Schwankende Herztöne (HT) in der 38. SSW. Sectio caesarea mit Sterilisation post partum. Knabe frühreif I.KL. 2770 g / 39 cm. Hydramnion. Exitus 1 Stunde p.p.

Obduktionsbefund: Chondrodystrophischer Zwergwuchs. Macroencephalie mit weiter Fontanelle, passive Hyperämie der Leber und der Nieren. Atelektasen beider Lungen. Geringe Hypertrophie der rechten Herzkammer. – *Placenta:* 550 g. Fibrinoide Nekrosen. Kleine Zotten. Verkalkungen der Kerne des Syncytiums. – *Wochenbettverlauf:* Tiefe Wadenthrombose beidseits. – *Epikrise:* Die Diagnosestellung auf Praediabetes konnte auf Grund der belastenden Anamnese ohne Teste erfolgen. (Mißbildung des Kindes.)

Fall III. 25jährige I-para, Gewicht 66 kg. Größe 172 cm.
FA: o. B. – PA: 1951 Appendektomie.
GA: Menarche mit 14 J. Menses alle 4 Wochen 4–5tägig, regelmäßig.
Jetzige Gravidität: Schwangerschaftsverlauf o. B. *Leicht pathologische Doppelbelastungskurve. Blutzucker 123 mg%.* 1964: Spontangeburt in der 41. SSW. Dammschnitt. Mädchen, II.HHL. 3370 g / 50,5 cm, reif. – *Placenta:* 600 g o. B. – *Wochenbettverlauf:* o. B.
Epikrise: Beispiel für einen Praediabetes-Fall. Bei jeder weiteren Schwangerschaft sollte die Patientin unter strengster Kontrolle stehen. Glukose-Toleranz-Teste sollten durchgeführt werden.

Fall IV. 33jährige II-para. Gewicht: 81 kg. Größe 158 cm (10 kg Übergewicht).
FA: o. B. – PA: 1961 Appendektomie.
GA: Menarche mit 16 J. Menses alle 4 Wochen, 5–6tägig, regelmäßig. 1958: Spontangeburt. Mädchen 4500 g. 1962: Abortus Mens. III–IV mit Curettage.
Jetzige Gravidität: Emesis gravidarum. *Doppelbelastung im Bereich der Norm. Blutzucker bis 135 mg%* Spontangeburt aus II.HHL. in der 38. SSW. Dammschnitt. Knabe 3850 g / 53 cm (Icterus neonatorum). – *Placenta:* 700 g o. B. – *Wochenbettverlauf:* o. B.
Epikrise: Auf Grund der Anamnese sowie der Adipositas wurde hier ein Praediabetes vermutet und auch bestätigt.

Fall V. 40jährige III-para.
FA: o. B. – PA: 1952 Appendektomie.
GA: Menarche mit 15 J. Menses alle 4 Wochen 3–4tägig, regelmäßig. 1946: Spontangeburt, Knabe 3500 g. 1953: Spontangeburt, Knabe 3700 g (große Kinder).
Jetzige Gravidität: Hyperemesis während der ersten 5 Monate. Auf Grund der Anamnese, der pathologischen Kurve der *Glukosedoppelbelastung* sowie einer leichten Glukosurie wurde in der 37. SSW eine Sectio caesarea und Sterilisation p.p. durchgeführt. I.HHL. Mädchen 3000 g / 48,5 cm, lebensfrisch, starke metabolische Acidose. – *Wochenbettverlauf:* afebril, Blutzucker zwischen 70 und 100 mg%.
Epikrise: Die starke metabolische Acidose beim Kind rechtfertigte in diesem Fall die frühzeitige abdominale Entbindung.

Fall VI. 26jährige II-para, Gewicht 70 kg. Größe 161 cm.
FA: o. B. – PA: mit 13 J. Tonsillektomie und Strumektomie.
GA: Menarche mit 13 J. alle 4 Wochen 4tägig, regelmäßig. 1960 Spontangeburt, Knabe 3700 g / 52 cm.
Jetzige Gravidität: Schwangerschaftsverlauf o. B. In der 37. SSW *Hyperglykämie von 130 mg%.* Sectio caesarea. I.K.L. Mädchen 3300 g / 47,5 cm. – *Placenta:* Fibrininfarkte. Reichlich synzytiale Riesenzellen. – *Wochenbettverlauf:* o. B.
Epikrise: Infolge der Hyperglykämie Sectio caesarea. Möglichkeit einer späteren Schädigung und Komplikation durch die Fibrininfarkte, welche sich am Ende der Gravidität auswirken können.

Fall VII. 30jährige I-para, Gewicht 77 kg. Größe 166 cm.
FA: o. B. – PA: 1945 Appendektomie. 1945 Strumektomie.
GA: Menarche mit 11 J. alle 4 Wochen 5tägig, regelmäßig. Endometritis.
Jetzige Gravidität: Schwangerschaftsverlauf: Blutungen, Emesis. *Im 5. Schwangerschaftsmonat Blutzucker 147 mg%. Glykosurie von 0,7%.* Nach Endometritis purulenta in der 34. SSW spontane Geburt. Intrauteriner Fruchttod. Knabe, frühreif, 2000 g / 45 cm.
Sektionsbefund: Ausgedehnte Aspiration von Fruchtwasser. Einzelne Ekchymosen des Epicards. Stärkere Blutungen über der Thymuskapsel. Hyperämie der inneren Organe. – *Placenta:* 570 g. – *Wochenbettverlauf:* o. B.
Epikrise: Starker Stresszustand von der Schwangerschaft, kombiniert mit Infektion, welcher sich in einer Schwangerschaftshyperglykämie äußerte. Intrauteriner Kindstod.

Fall VIII. 30jährige II-para, Gewicht 56 kg. Größe 159 cm.
FA: o. B. – PA: o. B.
GA: Menarche mit 14 J. alle 4 Wochen 5tägig, regelmäßig. 1957: Spontangeburt, Mädchen 3670 g / 52 cm. Nephropathie in der Schwangerschaft.

Jetzige Gravidität: Hyperemesis gravidarum. Nephropathie. Starker Durst. *Blutzucker bis 190 mg%. Pathologische Doppelbelastungskurve* nach Staub-Traugott. Spontangeburt in der 35. SSW. Dammriß II°. Knabe, frühreif 2950 g / 46 cm. Intrauteriner Fruchttod.

Sektionsbefund: Mazeration III°. Atelektase der Lungen. Offener Ductus Botalli, offenes Foramen ovale. Fehlende Knochenkerne im Kniegelenkbereich. – *Placenta:* Fibrinoide Nekrosen. 400 g. – *Wochenbettverlauf:* o. B.

Epikrise: Praediabetes und latenter Diabetes weisen häufig auch eine Schwangerschaftsnephropathie auf. Bei diesem hohen Blutzuckerspiegel von 190 mg% besteht in diesem Falle die Möglichkeit einer Diabetesmanifestierung. Intrauteriner Kindstod.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über das Krankheitsbild des Praediabetes berichtet. Das Krankengut der Universitätsfrauenklinik Basel der Jahre 1945 bis 1964 wurde in dieser Hinsicht zusammengestellt.

1. Auf 74 000 Geburten konnten 72 Fälle von Diabetes mellitus gefunden werden. Von diesen wiederum wiesen 15 Patientinnen einen Praediabetes auf. Durchschnittlich fand man 1 Fall von Diabetes mellitus auf 1027 Geburten.

2. Die mütterliche Mortalität beim Diabetes mellitus in der Schwangerschaft ist sehr gering. In unserem Krankengut fanden wir einen Diabetes-mellitus-Todesfall. Beim Praediabetes kam es zu keinem mütterlichen Todesfall.

3. Das Durchschnittsalter der prädiabetischen Fälle beträgt 29 Jahre.

4. Auffallend ist in der Symptomatologie eine Kombination mit Schwangerschaftsnephropathie. Dies konnte bei 5 Patientinnen beobachtet werden. Den Praediabetes fanden wir eher bei stark adipösen Frauen (2 Fälle). In der Schwangerschaft traten die frühen Toxikosen häufiger auf (3 Fälle mit Hyperemesis gravidarum).

5. Von den 15 Praediabetespatientinnen haben 9 am Termin spontan geboren. Bei den übrigen 6 Patientinnen wurde prophylaktisch eine Sectio caesarea ausgeführt.

6. Die perinatale kindliche Mortalität ist bei Praediabetes relativ hoch. In 3 Fällen kam es zu einem intrauterinen Fruchttod im letzten Drittel der Schwangerschaft, dagegen war post partum nur ein kindlicher Todesfall zu verzeichnen. Die übrigen Kinder waren lebensfrisch, blieben jedoch unter pädiatrischer Kontrolle.

7. Das Durchschnittsgewicht bei den Kindern prädiabetischer Mütter betrug 3500 g. In einem Fall konnte eine deutliche Makrosomie (4200 g / 53 cm) beobachtet werden.

8. Die Mißbildungsquote der Kinder wird bei Diabetikerinnen allgemein als hoch angegeben (im Frauenspital Basel 14%). Unter den beschriebenen 15 Praediabetesfällen verzeichneten wir dagegen nur eine Mißbildung (6%) (chondrodystrophischer Zwergwuchs).

9. Kasuistisch und epikritisch werden die wichtigsten 8 Fälle angeführt.

Schlußfolgerung

Der Praediabetes ist ein relativ neues Krankheitsbild, dem früher wenig Aufmerksamkeit geschenkt worden ist. Auf Grund der Anamnese und der Symptomatologie besteht die Möglichkeit, diese Erkrankung zu erfassen. Dies ist besonders wichtig für den Geburtshelfer, der zudem auf Grund von Adipositas, habituellen Aborten, erblicher Belastung, Frühgeburten und Fehlgeburten am ehesten diese Krankheit diagnostizieren kann.

Empfehlenswert wäre deshalb, wenn in der Geburtshilfe beim geringsten Verdacht auf einen prädiabetischen Zustand die Doppelbelastung nach Staub-Traugott, der Cortison-Glukose-Toleranz-Test, der Glukose-Toleranz-Schnelltest sowie der Tolbutamid-Toleranz-Test durchgeführt würden.

Diese Tests sind richtungsweisend sowohl für das Verhalten in der Schwangerschaft und Geburtsleitung als auch für die Prognose des Kindes.

Literaturverzeichnis

1. Clavero Nunez J. A. u. Mitarb.: Prediabetes mortalidad perinatal. Toko-ginec. pract. *21*, 203–205 (1962).
2. Eastman N. J.: Diabetes mellitus and pregnancy. Review Obstet a. Gynec. Surv. *1*, 3–31 (1946).
3. Gellis S. S. u. Mitarb.: The infant of the diabetic mother. Amer. J. Dis. Child. *97*, 1–41 (1959).
4. Worm M.: Diabetes mellitus und Schwangerschaft. Eine klinische Studie. Abh. d. Dt. Akad. d. Wiss. Berlin Kl. f. Med. Jg. 1958, Nr. 2.
5. Engelhardt E.: Das Kind bei Diabetes und Schwangerschaft. Wien. klin Wschr. *74*, 664–666 (1962).
6. Peel Sir John: Management of the pregnant diabetic. Proc. roy. Soc. Med. (Lond.) *54*, 745 (1961).
7. Crampton J. H. und Lambing J. D.: Prediabetes. Northw. Med. (Seattle) *60*, 1181–1182 (1961).
8. Roszkowski I. und Janczewska E.: The daily glycemia profile in pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. *88*, 204–206 (1964).
9. Horky Z.: Die quantitativen Veränderungen der Vascularisation der Zotten in der diabetischen Placenta. Zbl. Gynäk. 86, 8–15 (1964).
10. Kyle G. C.: Diabetes and Pregnancy. Ann. intern. Med. (Suppl. 3) vol. 59, July 1963.
11. Pfeiffer E. F. und Ziegler R.: Der Status praediabeticus. Triangel *7*, 1 (1965).
12. Lloveras G.: Comentaro critico al concepto de prediabetes en el embarazo. Rev. ibér. Endocr. *10*, 157–158 (1963).
13. Clavero Nunez, Botella Llusia, Caballero und Hurtado: Prediabetes y mortalidad perinatal. Bol. Soc. ginec. esp. *11*, 93–95 (1961).
14. Solomons E. u. Mitarb.: Obstetric factors suggesting diabetes evaluated by the rapid intravenous glucose tolerance test. Obstet. and Gynec. *22*, 50–55 (1963).
15. Vague J.: La grossesse dans le diabète et le prediabète. Son prognostic fœtal et maternel. Cah. Coll. Méd. Hôp. Paris *1*, 563–569 (1960).
16. Botella Llusia J. u. Mitarb.: Prediabetes y gestación. Rev. esp. Obstet. Ginec. *19*, 16–21 (1960).
17. Davey D. A., Joplin G. F. und Santander R.: Prediabetes in mothers of large infants. Lancet *1961/II*, 71–73.
18. Botella Llusia J. u. Mitarb.: Prediabetes y gestación. Rev. Obstet. Ginec. Venez. *23*, 131–156 (1963).
19. Lopez Fernandez R. J. u. Mitarb.: Algunas caracteristicas de los estados diabetoides del embarazo. Acta ginec. (Madr.) *14*, 41–46 (1963).
20. Komorski J.: Zum Problem Vordiabetes-Zustände während der Schwangerschaft. Zbl. Gynäk. *85*, 71–77 (1963).
21. Engelson G. und Lindberg T.: Detection of prediabetes by modified Exton-Rose glucose tolerance test sensitised by cortisone. Acta obstet. gynec. scand. *41*, 321–337 (1962).
22. Pece G.: Stati clinici prediabetici et obesita materne. Monit. ostet.-ginec. *33*, 410–417 (1962).
23. Barashnev Y. I.: Zur Frage der Prophylaxe des schädlichen Einflusses von Praediabetes und D. m. der Mutter während der Schwangerschaft auf die Entwicklung des kindlichen Nervensystems. Pediatriya (Mosk.) *40*, 8–14 (1961).
24. Lopez Fernandez R. J.: Variantes del estado diabetoide gravidico. Toko-ginec. pract. *22*, 270–275 (1963).
25. Knick B.: Definitionen und Klassifikationen des Diabetes mellitus. Schwed. Med. Wschr. 96. Jg., Nr. 31 (1966).
26. Wld. Hlth. Org.: Techn. Rep. Ser. *310*, 6 (1965).
27. Wld. Hlth. Org.: Techn. Rep. Ser. *312*, 13 (1965).
28. Jackson W. P. U.: That expression "prediabetes". Diabetes (N.Y.) *11*, 334 (1962).
29. Hobkirk R. u. Mitarb.: Urinary estrogen excretion in normal and diabetic pregnancy. J. clin. Endocr. *20*, 805–813 (1960).
30. Gitsch E. und Thalhammer O.: Diabetogene Fetalkrankheit bei Praediabetes der Schwangeren. Zbl. Gynäk. *84*, 1111–1121 (1962).

31. Barnes P. H.: Prediabetes and pregnancy. Canad. med. Ass. J. *85*, 681–688 (1961).
32. Court A. L., Futcher P. H. und Long W. N.: Diabetes mellitus and pregnancy. Further experience with control of perinatal fetal mortality. Diabetes (N.Y.) *10*, 445–451 (1961).
33. De Rezende J. u. Mitarb.: O prediabete no ciclo gravido-puerperal. Rev. Ginec. Obstet. (Rio de J.) *112*, 5–10 (1963).
34. Wildberger H. L. und Ricketts H. T.: Prediabetes Symp. Med. Clin. N. Amer. *47*, 61–66 (1963).
35. White P.: Prediabetes. J. Amer. med. Wom. Ass. *17*, 318–320 (1962).
36. O'Sullivan J. B.: Gestational diabetes. Unsuspected, asymptomatic diabetes in pregnancy. New Engl. J. Med. *264*, 1082–1085 (1961).
37. Da Rugna D.: Anamnestische und klinische Untersuchungen bei kongen. Mißbildungen. Karger Verlag Basel 1967 (im Druck).
38. Hueter K. A. und Blank H.: Significado, diagnostico y tratamiento de los estados prediabeticos en el embarazo. Sinops. obstet.-ginec. *10*, 1–20 (1963).
39. Pedersen J. u. Mitarb.: Therapeutic abortion and sterilisation in diabetic patients. Acta. obstet. gynec. scand. *43*, 11–18 (1964).
40. Mir P. u. Mitarb.: Prueba Corticosteroide-glucosa en el embarazo. Obstet. Ginec. lat.-amer. *20*, 259–265 (1963).
41. Verda B., Horska S. und Novotny A.: Schwangerschaft und Diabetes mellitus. Prakt. Lék. (Praha) *43*, 729–732 (1963).
42. Herre H. D.: Die Anwendung des Prednison-Glukosurie-Testes in der Geburtshilfe zur Erkennung des Praediabetes. Zbl. Gynäk *85*, 1311–1317 (1963).
43. Beischer N. A. und Lowry J.: The detection and management of abnormal glucose tolerance during pregnancy. J. Obstet. a. Gynaec. Brit. Cwlth. *70*, 685–692 (1963).
44. Baldi E. M. u. Mitarb.: Mayer experiencia con la prueba de Conn y Fajans en el ambarazo. An. bras. Ginec. *55*, 109–122 (1963).
45. Messick R. R. und Carrington E. R.: Diabetogenic effects of pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. *85*, 669–680 (1963).
46. Bertrand N. R. und Gilbert J. A. L.: The Prednison glucose tolerance test in the diagnosis of diabetes in women producing large babies. Canad. Med. Ass. J. *83*, 753–755 (1960).
47. Dietel H.: Das prädiabetische Syndrom in der Schwangerschaft. Zbl. Gynäk. *83*, 773–778 (1961).
48. Hueter K. A. und Blank H.: Untersuchungen zur Frage Praediabetes und Schwangerschaft. Arch. Gynäk. *195*, 415–420 (1961).
49. Engelson G. u. Mitarb. Sulfonylurea-treatment in pre-diabetic women. Acta obstet. gynec. scand. *41*, 338–345 (1962).
50. Lepage F., Surean C., Pierart A., Boeswillwald M. und Helbert N.: Etude clinique du prognostic fœtal dans les états paradiabétiques. Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét. franç. *15*, 255–258 (1963).
51. Botella Llusia D. J.: Diabetes y gestación. Toko-ginec. pract. *20*, 219–244 (1961).
52. Radding R. S.: Pregnancy and carbohydrate metabolism. Amer. J. Obstet. Gynec. *84*, 767–769 (1962).
53. Barnes P. H.: Prediabetes and pregnancy. Canad. med. Ass. J. *89*, 301–303 (1963).
54. Roszkowski J. und Janczewska E.: The daily glycemia profile in pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. *88*, 204–206 (1964).
55. Chesley L. C., Kaufmann P. und Panerstein C.: Progressive resistance to intravenous tolbutamide in pregnancy. Metabolism *10*, 454–463 (1961).
56. Hagbard L.: Pregnancy and D. m. A Monograph in American lectures in Gyn. & OB (1961).
57. a) III. Kongreß der Internat. Diabetes Federation, Düsseldorf, 21.–25. Juli (1958).
b) Caesarean Section in Diabetics. Acta obstet. gynec. scand. *38*, 631 (1959).
c) Neonatal Weight Loss in Infants of Diabetic Mothers. Acta Endocr. *29*, 458–466 (1958).
d) Development of Ossification Centers in Infants of Diabetic Mothers. Acta Endocr. *29*, 467–472 (1958).
58. Flamingi C. und Gualandi L.: L'attivita insulinica in gravidanza. Riv. ital. Ginec. *47*, 518–528 (1963).

59. Flamingi C. und Gualandi L.: L'ativitta insulinica in gravidanza. Riv. ital. Ginec. *47*, 422–430 (1963).
60. Ser J.: The treatment of the Diabetes mellitus in Pregnancy. Dapim Refuiim (Israel) *21*, 20–23 (1962).
61. Tietze K.: Insulinbelastung während der Schwangerschaft und im Wochenbett. Geburtsh. u. Frauenheilk. *10*, 393–398 (1950).
62. Burt R. L.: Peripheral utilisation of Glucose in pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. *73*, 658–663 (1956).
Carbohydrate metabolism in pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. *74*, 551 (1957).
Glucose Tolerance in pregnancy. Diabetes (N.Y.) *11*, 227–228 (1962).
63. Rösenlöcher L.: Die Veränderung des Pancreas in Schwangerschaft bei Mensch und Tier. Arch. Gynäk. *151*, 567 (1932).
64. Hellmann B.: The islands of Langerhans in the rat during pregnancy and lactation. Acta obstet. gynec. scand. *39*, 331 (1960).
65. 4e Congrès de la Fédération internationale du Diabète, Genève 10–14 juillet (1961).
66. Luft R.: Menschliches Wachstumshormon und menschlicher Diabetes. Triangel *7*, 1 (1965).
67. Bayliss R. I. S.: Plasma 17-Hydroxy-corticosteroids in Pregnancy. Lancet *62/I* (1955).
68. Bürke G. u. Mitarb.: Plasma Levels of 17-Hydroxy-corticosteroids and urinary excretion Patterns of Ketosteroids in normal pregnancy. Acta Endocr. (Kbh.) *27*, 389 (1958).
69. Robinson H. J. u. Mitarb.: 17-, 25-dehydroxy-20-ketosteroids in plasma during and after pregnancy. J. clin. Endocr. *15*, 317 (1955).
70. Bret A. J. und Coiffard: Diabète et paradiabète gravidique. Les épreuves d'hyperglycémie provoquée pendant le post-partum precoce. Leur intérêt, leur valeur. Rev. franç. Gynéc. *58*, 19–39 (1963).
71. Bestvater G.: Schwangerschaft und Diabetes mellitus. Z. ärztl. Fortbild. *56*, 1217–1221 (1962).
72. Flynn F. V. u. Mitarb.: Lactosuria and Glycosuria in pregnancy and the Puerperium. Lancet II, 698 (1953).
73. Worm M.: Schwangerenfürsorge bei diabetischen Frauen. Arch. Gynäk. *195*, 412–415 (1961).
74. Mestwerdt G.: Die Bedeutung der Prophylaxe bei Diabetes und Schwangerschaft. Arch. Gynäk. *195*, 334–346 (1961).
75. Zubillaga I.: Diabetes, prediabetes y embarazo. Ostet. Rev. Ginec. Venez. *23*, 439–461 (1963).
76. Sims E. A. H.: Serial Studies of Renal function during pregnancy complicated by intercapillary Glomerulosclerosis. Ann. intern. Med. *52*, 693–702 (1960).
77. Fischer A. E. und Moloshok R. E. Diabetic and prediabetic pregnancies with special reference to the newborn. J. Pediat. *57*, 704–714 (1960).
78. Goth E.: Praediabetes. Orv. Hetil *102*, 504–507 (1961).
79. Dokumov S. I.: A study of the glucosuria of pregnancy by means of ascending paper chromatography. Amer. J. Obstet. Gynec. *87*, 854–857 (1963).
80. Miller H. C. u. Mitarb.: Fetal and Neonatal mortality in pregnancy complicated by D. m. J. Amer. med. Ass. *124*, 271–275 (1944).
81. Killemstiel P. und Wilson C.: Amer. J. Path. *12*, 83 (1936).
82. Botella Llusia J.: Diabete e gravidanza. Monit. ostet.-ginec. *32*, 1–20 (1961).
83. Lopez Fernandez R. J. und Holgado Galliano R.: Porvenir de los mujeres con estado diabetoide gravidico. Acta. ginec. (Madr.) *14*, 503–506 (1963).
84. Pedowitz P. und Shlevin E. L.: Review of management of pregnancy complicated by diabetes and altered carbohydrate metabolism. Obstet. and Gynec. *23*, 716–729 (1964).
85. Derot M. u. Mitarb.: Diabète et grossesse. Strasbourg med. *12*, 910–919 (1961).
86. Hagbard L.: Pregnancy and Diabetes mellitus, a clinical study. Acta obstet. gynec. scand. *35*, 1 (Suppl. 1), (1956).
87. Pezzali M.: Contributo sul prediabete in gravidanza. Quad. Clin. ostet. ginec. *17*, 519–526 (1962).
88. Pedersen L. M., Tygstrup I. und Pedersen J.: Congenital malformations in newborn infants of diabetic women. Lancet *23*, 1124–1126 (1964).
89. Whyte P.: Amer. J. Med. *7*, 609 (1949).
90. Koller O.: Acta obstet. gynec. scand. *32*, 80 (1953).

91. Hagbard L.: Acta obstet. gynec. scand. *35* (Suppl. 1) (1956).
92. Reid D.: Personal communication to H. C. Miller, cited in advances in Pediatrics, Vol. VIII. Chicago (1956).
93. Driscoll S. G., Benirschke K. und Curtis G. W.: Neonatal deaths among infants of diabetic mothers. Amer. J. Dis. Child. *100*, 818–835 (1960).
94. De Kerleau J. C.: Reflexions sur la thérapeutique du diabète chez la femme enceinte. Rev. franç. Gynec. *56*, 335–339 (1961).
95. Cardel B. S.: Infants of diabetic mothers. Morphologic study. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. *60*, 834–853 (1953).
96. Given W. P., Douglas R. G. und Tolstoi E.: Amer. J. Obstet. Gynec. *59*, 729 (1950).
97. Farquhar J. W.: The child of the diabetic woman. Arch. Dis. Childh. *34*, 76–96 (1959).
98. Rubin A.: ibid. *76*, 25 (1958).
99. Murphy D. P.: J. Pediat, *53*, 579 (1958).
100. Warkany J. und Kalter H.: New Engl. J. Med. *265*, 993 (1961).
101. Hoet J. P. u. Mitarb.: Prédiabète et malformations congénitales du cœur. Rev. franç. Gynec. *57*, 233–247 (1962).
102. Nonnis-Marzano C. und Palmarini O.: Prediabete e gravidanza e sue ripercussioni sulla prognosa materna e fetale. Quad. Clin. ostet. gynec. *18*, 1103–1126 (1963).
103. Szinnyali und Hunka R.: Nachuntersuchung der Mütter übergroßer Kinder bezüglich Praediabetes. Zbl. Gynäk. *82*, 1184–1189 (1960).
104. Darup E.: Diabetes, Praediabetes und Schwangerschaft. Knappschaftsarzt *26/27*, 29–36 (1961).
105. Slominska-Petelenzowa T. und Mitarb.: Diabetes and prediabetes states and complications in pregnancy. Pol. Tyg. lek. *18*, 816–818 (1963).
106. Panara B.: Prediabete in gravidanza e megalosomia fetale. Arch. ital. pediat. 22, 133-154 (1962).